

Effekt av peroral magnesiumsupplementering på blodtryck vid metabola syndromet

En systematisk översiktsartikel

Rebecka Mjösberg och Emma Münch

Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Dietistprogrammet, 180/240 hp
Handledare: Klara Sjögren
Examinator: Anna Winkvist
2019-05-28

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel:	Effekt av peroral magnesiumsupplementering på blodtryck vid metabola syndromet
Författare:	Rebecka Mjösberg och Emma Münch
Handledare:	Klara Sjögren
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2019-05-28

Bakgrund: Prevalensen för högt blodtryck är i Sverige 27 procent. Högt blodtryck är en oberoende riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom, men också en komponent av metabola syndromet. Viss forskning tyder på att lågt magnesiumintag ökar risken för metabola syndromet och därmed risken för hjärt- och kärlsjukdom. Magnesiumsupplementering verkar kunna ha blodtryckssänkande effekt genom att fungera som en naturlig kalciumblockad. Sammantaget innebär detta att magnesiumsupplementering skulle kunna vara en viktig del i prevention och behandling av metabola syndromet och därmed också hjärt- och kärlsjukdom.

Syfte: Syftet med detta arbete är att undersöka om peroral magnesiumsupplementering, jämfört med placebo, signifikant kan sänka blodtrycket hos personer diagnostiserade med metabola syndromet.

Sökväg: En systematisk litteratursökning gjordes i PubMed och Cochrane Library. Sökorden var *magnesium*, "*magnesium supplementation*", "*magnesium replacement*", "*metabolic syndrome*", *hypertension*, "*essential hypertension*", *random* och *blind*.

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var randomiserade kontrollerade humanstudier på svenska eller engelska med vuxen studiepopulation. Övriga inklusionskriterier var peroral magnesiumsupplementering, att blodtryck mätts samt att metabola syndromet diagnostiserats enligt World Health Organization, International Diabetes Federation eller National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III. Då de första diagnostiseringskriterierna för metabola syndromet publicerades 1999 exkluderades artiklar publicerade innan dess. Övriga exklusionskriterier var graviditet, ej placebo-kontrollerade studier, kombinationssupplementering, oblidade studier och samsjuklighet.

Datainsamling och analys: Sökning i databaserna genomfördes den 25 mars 2019. Artiklar exkluderades först baserat på titel och abstract. Nio artiklar lästes sedan i fulltext. Två artiklar kvalitetsgranskades enligt Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärderings (SBU) mall för kvalitetsgranskning för randomiserade studier. Evidensgradering skedde med hjälp av SBU:s mall för GRADE. Samtliga granskningar genomfördes av två oberoende granskare som uppnådde konsensus efter varje steg.

Resultat: Två studier, en med medelhög och en med hög studiekvalitet, identifierades. Studierna var 12 respektive 16 veckor långa. Totalt ingick 260 personer i studierna. Den första studiens intervention bestod av 400 mg kelaterat magnesium dagligen och för den andra studien var det 30 ml femprocentig magnesiumkloridlösning (motsvarande 382 mg magnesium) per dag. Vid jämförelse med placebo fick den första studien ingen signifikant sänkning av systoliskt (-4,5 mmHg, $p=0,498$) eller diastoliskt (-0,1 mmHg, $p=0,964$) blodtryck. Däremot fick den andra studien signifikant sänkning av både systoliskt ($-3,6 \pm 3,3$ mmHg, $p=0,001$) och diastoliskt ($-5,5 \pm 1,7$ mmHg, $p=0,005$) blodtryck vid jämförelse med placebo. Vid evidensgradering nedgraderades det vetenskapliga underlaget baserat på dålig precision, överensstämmelse och risk för bias.

Slutsats: Det finns låg (++) vetenskaplig evidens för att peroral magnesiumsupplementering kan sänka systoliskt eller diastoliskt blodtryck hos personer med metabola syndromet.

Nyckelord: *magnesium, supplementering, metabola syndromet, hypertoni, blodtryck*

Abstract

Title: Effect of Oral Magnesium Supplementation on Blood Pressure in Metabolic Syndrome

Authors: Rebecka Mjösberg and Emma Münch

Supervisor: Klara Sjögren

Examiner: Anna Winkvist

Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS

Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits

Date: May 28th, 2019

Background: The prevalence of high blood pressure in Sweden is 27 percent. High blood pressure is an independent risk factor for cardiovascular disease, but also a component of the metabolic syndrome. Some research points to low magnesium intakes increasing the risk of developing metabolic syndrome. Magnesium supplementation seems to have blood pressure lowering effects by working as a natural calcium blocker. This means that magnesium supplementation could play a part in prevention and treatment of the metabolic syndrome and thereby cardiovascular disease.

Objective: The objective of this systematic review is to investigate if oral magnesium supplementation, compared to placebo, can significantly lower blood pressure in individuals diagnosed with the metabolic syndrome.

Search strategy: A systematic literature search was conducted in the databases PubMed and Cochrane Library. Keywords were *magnesium*, "*magnesium supplementation*", "*magnesium replacement*", "*metabolic syndrome*", *hypertension*, "*essential hypertension*", *random* and *blind*.

Selection criteria: Inclusion criteria were randomized controlled trials in humans written in Swedish or English with adult study population. Other inclusion criteria were oral magnesium supplementation, that blood pressure had been measured and the metabolic syndrome diagnosed according to World Health Organization, International Diabetes Federation or National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III. Since the first diagnostic criteria for the metabolic syndrome were published in 1999, articles published before that were excluded. Additional exclusion criteria were pregnancy, non-placebo-controlled trials, co-supplementation, non-blinded trials and comorbidity.

Data collection and analysis: Searches in the databases were conducted on the 25th of March 2019. Articles were first excluded based on title and abstract. Nine articles were then read in full, and seven were excluded. The quality of two articles were assessed according to Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services' (SBU) template for randomized controlled trials. Grading of evidence was performed using SBU's template for GRADE. All reviews were conducted by two independent reviewers who reached consensus after each step.

Main results: Two trials, one medium high quality and one high quality, were identified. The trials were 12 and 16 weeks long, respectively. In total the study population consisted of 260 people. The intervention for the first trial was 400 mg of chelated magnesium per day, and for the second it was 30 ml five percent magnesium chloride solution (equal to 382 mg magnesium), daily. When compared to placebo, the first trial did not see any significant lowering of systolic (-4,5 mmHg, $p=0,498$) nor diastolic (-0,1 mmHg, $p=0,964$) blood pressure. However, the second trial saw a significant lowering of both systolic ($-3,6 \pm 3,3$ mmHg, $p=0,001$) and diastolic ($-5,5 \pm 1,7$ mmHg, $p=0,005$) blood pressure when compared to placebo. When grading the evidence, the scientific evidence was downgraded because of poor precision, conformity in the results and risk of bias.

Conclusion: There is low (++) scientific evidence that oral magnesium supplementation can lower systolic or diastolic blood pressure in individuals with the metabolic syndrome.

Keywords: *magnesium, supplementation, metabolic syndrome, hypertension, blood pressure*

Förkortningar och förklaringar

Ateroskleros	Åderförkalkning
ATP	Adenosintrifosfat, molekyl ur vilken kroppen utvinner energi
Autonoma nervsystemet	Den del av nervsystemet som styr icke viljestyrda funktioner i kroppen
Cytosolen	Vätskan inne i cellen
Hjärtminutvolym	Den mängd blod som hjärtat pumpar ut under en minut
Hyperglykemi	Högt blodsocker
Hypermagnesemi	Höga nivåer av magnesium i blodet
Hypertriglyceridemi	Höga nivåer av triglycerider i blodet
Hypokalemi	Låga nivåer av kalium i blodet
Hypomagnesemi	Låga nivåer av magnesium i blodet
IDF	International Diabetes Federation
Insulinreceptor	Möjliggör glukotransport in i celler
Membranpotential	Elektrisk spänning över cellmembran
Metformin	Blodsockersänkande läkemedel
Na ⁺ /K ⁺ -ATPas	Natrium-kaliumpumpen
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III
Slagvolym	Den mängd blod hjärtat pumpar ut med ett slag
Vasodilation	Vidgning av blodkärl
Vasokontraktion	Sammandragning av blodkärl
WHO	World Health Organization

Innehållsförteckning

1. INTRODUKTION	6
1.1 METABOLA SYNDROMET	6
1.1.1 Diagnostisering	6
1.1.2 Prevention och behandling.....	7
1.1.3 Samband mellan metabola syndromet och hypomagnesemi	8
1.2 BLODTRYCK	8
1.2.1 Läkemedelsbehandling för högt blodtryck	9
1.2.2 Kostråd för behandling av högt blodtryck	9
1.2.2.1 Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)	9
1.3 MAGNESIUM	9
1.3.1 Magnesiumsupplementering.....	10
1.3.2 Samband mellan magnesium och högt blodtryck	10
1.4 PROBLEMFORMULERING	10
1.5 SYFTE	10
1.6 FRÅGESTÄLLNING	11
2. METOD	11
2.1 INKLUSIONS- OCH EXKLUSIONSKRITERIER	11
2.2 DATAINSAMLINGSMETOD	11
2.3 DATABEARBETNING OCH RELEVANSGRANSKNING	13
2.4 KVALITETSGRANSKNING OCH EVIDENSGRADERING.....	13
3. RESULTAT	14
3.1 ENSKILDA STUDIERS KVALITET	14
3.1.1 Rodríguez-Morán et al., 2018, Mexiko (39)	16
3.1.2. De Lourdes Lima de Souza e Silva et al., 2013, Brasilien (41).....	17
3.2 EVIDENSGRADERING	17
4. DISKUSSION	19
4.1 INLEDNING	19
4.2 METODDISKUSSION	19
4.3 RESULTATDISKUSSION	20
4.3.1 Studiernas metoder	20
4.3.2 Studiernas resultat	21
4.3.3 Kvalitetsgranskning och evidensgradering	22
4.4 DET NATIONELLA OCH GLOBALA PERSPEKTIVET	23
4.5 ÖVERGRIPANDE DISKUSSION	24
4.5.1 Magnesium och metabola syndromet	24
4.5.2 Klinisk applicering i Sverige.....	25
4.5.3 Forskningsbehov.....	25
5. SLUTSATS	26
REFERENSER.....	27

1. Introduktion

Nedan presenteras en bakgrund till ämnet för denna systematiska översiktsartikel.

1.1 Metabola syndromet

Metabola syndromet är ett samlingsnamn för när man har flera allvarliga riskfaktorer för att utveckla hjärt- och kärlsjukdom (1). Bland de komponenter som utgör metabola syndromet finner man bland andra höga blodfetter, högt blodtryck och hyperglykemi, se avsnitt 1.1.1. Anledningen till att man utvecklar hjärt- och kärlsjukdom är multifaktoriell och ju fler riskfaktorer man har ju högre blir risken att insjukna (2).

I den senaste folkhälsorapporten angavs att förekomsten av metabola syndromet har dubblats under de 15 år som föregick rapportens publicering (3). Någon exakt siffra för prevalensen finns i dagsläget inte att presentera, men undersökningar i olika delar av landet visar på någonstans mellan 15 och 25 procent.

Forskning tyder på att den ökade prevalensen av metabola syndromet delvis kan härledas till det fetmafrämjande samhälle som utvecklats under den senare delen av 1900-talet, också kallat "det obesogena samhället" (4). Ett sådant samhälle karaktäriseras bland annat av stor tillgänglighet av mat till lågt pris, marknadsföring av ohälsosamma livsmedel, stora portioner, att färre är fysiskt aktiva i sina yrken samt att man rör sig mindre i vardagen.

Har man någon av komponenterna inom metabola syndromet så är risken stor att man även har, eller utvecklar, fler (1). Tidiga insatser för att behandla metabola syndromet kan förebygga insjuknande i typ 2 diabetes mellitus och hjärt- och kärlsjukdom.

1.1.1 Diagnostisering

Det finns ingen konsensus kring definitionen av metabola syndromet, utan flera olika används. De mest kliniskt erkända presenteras i Tabell 1. De komponenter av metabola syndromet som vanligen används för diagnostisering är abdominell fetma, högt blodtryck, nedsatt glukostolerans (IGT), insulinresistens, typ 2 diabetes mellitus (T2DM), högt fasteglukosvärde, lågt HDL-kolesterolvärde och högt triglyceridvärde (1, 5, 6). För diagnos krävs enligt olika riktlinjer olika kombinationer av ovanstående komponenter.

Tabell 1. Diagnostiseringskriterier för metabola syndromet enligt *World Health Organization (WHO)*, *International Diabetes Federation (IDF)* och *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP -ATP III)*(1, 5, 6).

	WHO	IDF	NCEP-ATP III
	IGT [†] , T2DM [‡] eller insulinresistens + minst två andra av nedanstående kriterier	Abdominell fetma + minst två andra av nedanstående kriterier	Minst tre av nedanstående kriterier
Abdominell fetma, kvinnor/män	>0,85/0,9*	≥80/94**	>88/102**
Systoliskt blodtryck (mmHg)	≥140	≥130	
Diastoliskt blodtryck (mmHg)	≥90	≥85	
Fasteglukos (mmol/l)	-	≥5,6	
Triglycerider (mmol/l)	>1,7		
HDL-kolesterol kvinnor/män (mmol/l)	<1,0/0,9		
BMI (kg/m ²)	>30	-	
Mikroalbuminuri (µg/min)	≥20	-	
Albumin/Kreatinin-ratio (mg/g)	≥30	-	

[†]Impaired glucose tolerance [‡]Typ 2 diabetes mellitus

*Midja/stuss-kvot **Midjemått (cm)

1.1.2 Prevention och behandling

Det har gjorts flertalet studier där effekten av att sätta in behandling redan vid förstadie till sjukdom har undersökts. Ett exempel på detta är en milstolpestudie av Knowler et al. där incidensen av typ 2 diabetes mellitus hos patienter med prediabetes har undersökts (7). Man delade in 3 234 personer i tre olika grupper. En grupp fick livsstilsbehandling, en fick behandling med metformin och en fick placebo. Incidensen av typ 2 diabetes mellitus var 58 procent lägre vid livsstilsbehandling och 31 procent lägre vid metforminbehandling vid jämförelse med placebo. Studien visar alltså att preventiv behandling kan ha stor effekt.

Idag är behandlingen för metabola syndromet mångfaktoriell (8). Ofta baseras den på kostbehandling och fysisk aktivitet. Kostinterventionen baseras på de *Nordiska Näringsrekommendationerna* (9). Vad gäller fysisk aktivitet så syftar behandlingen bland annat till att öka muskelmassa och förbättra kondition (8). Fysisk aktivitet har visat sig kunna sänka triglyceridnivåer, öka HDL-kolesterolnivåer, sänka LDL-kolesterolnivåer, förbättra insulin-känslighet, sänka blodtrycket och minska bukfetma.

En person med metabola syndromet har ofta en rad olika sjukdomar eller riskfaktorer, därför blir farmakologisk behandling ofta viktig (8). Det är inte ovanligt att en person diagnostiserad med metabola syndromet behandlas med en rad olika läkemedel. Livsstilsbehandling bör alltid utgöra basen i behandlingen av metabola syndromet, dock blir farmakologisk

behandling ofta ett nödvändigt komplement. Vid framgångsrik livsstilsbehandling bör den farmakologiska behandlingen utvärderas och om möjligt avslutas eller trappas ner.

1.1.3 Samband mellan metabola syndromet och hypomagnesemi

Det är känt att personer med metabola syndromet också ofta har hypomagnesemi (10). Det har forskats mycket på ämnet och frågeställningen har ofta rört hur sambandet ser ut; är det metabola syndromet i sig som ger hypomagnesemi eller kan hypomagnesemi ge metabola syndromet? I en tvärsnittsstudie från Mexiko publicerad 2002 jämfördes 192 personer diagnostiserade med metabola syndromet med 384 friska kontroller (11). Man fann att prevalensen för låga magnesiumvärden var 4,9 procent i kontrollgruppen och 65,6 procent hos personerna med metabola syndromet. Artikelns författare tolkade detta som att låga serummagnesiumvärden ökar risken för att utveckla metabola syndromet.

En annan tvärsnittsstudie genomfördes på resultaten från 11 686 kvinnor i *Womens Health Study* och publicerad 2005 (12). Samtliga kvinnor var 45 år eller äldre. I denna studie sågs att risken att diagnostiseras med metabola syndromet var 27 procent lägre i gruppen med högst magnesiumintag jämfört med gruppen med lägst intag. Dessa fynd stämmer även väl överens med resultaten från senare studier, bland andra en utförd av He et al. som publicerades 2006 (13). I denna prospektiva studie på unga vuxna, där inga av studiedeltagarna vid baslinjen var diagnostiserade med metabola syndromet, sågs att de med högst intag av magnesium hade 31 procent lägre risk att utveckla metabola syndromet jämfört med dem med lägst intag.

1.2 Blodtryck

När blodet pumpas genom blodkärlen uppstår ett tryck (14). Då hjärtat precis pumpat ut blod uppstår ett övertryck som benämns systoliskt blodtryck. Mellan slagen fylls hjärtat med blod och ett undertryck som benämns diastoliskt blodtryck uppstår. Detta uttrycks i skrift som systoliskt blodtryck/diastoliskt blodtryck och mäts i enheten millimeter kvicksilver (mmHg). Optimalt är att blodtrycket inte är högre än 120/80 mmHg. Om det vid mätning överstiger 140/90 mmHg vid tre separata tillfällen får man diagnosen hypertoni. För diagnos räcker det att antingen systoliskt eller diastoliskt blodtryck är förhöjt (15). Förhöjt blodtryck och hypertoni är oberoende riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom (14).

Tre huvudsakliga faktorer påverkar blodtrycket: hjärtminutvolym, blodvolym och perifert motstånd. Vid ökning av dessa så ökar även blodtrycket (16). Hjärtminutvolymen är hjärtfrekvens multiplicerat med slagvolym. Blodvolymen påverkas bland annat av elektrolytbalans och vätskestatus, men även av stora blodförluster. Perifert motstånd påverkas av blodkärlens diameter och längd samt av blodets viskositet. Det som har störst inverkan på det perifera motståndet är diametern (14). Blodtrycket har dessutom en naturlig dygnsvariation och påverkas enkelt av faktorer såsom sinnesstämning, fysisk aktivitet och stress.

Blodkärlens diameter påverkas av flera faktorer, bland annat ateroskleros men också av att den glatta muskulatur som finns i blodkärlen kontraherar (14). All muskelkontraktion föregås av en depolarisering som kommer av en nervimpuls. Nervimpulserna i den glatta muskulaturen i blodkärlen kommer från det autonoma nervsystemet (16). En depolarisering består av en urladdning av joner i muskelcellen (14). I skelettmuskelceller är det natriumjoner som möjliggör depolariseringen men i glatt muskulatur, så som den som finns i blodkärlen, är det istället kalciumjoner. Koncentrationen av kalcium i cytosolen avgör även hur kraftig kontraktionen, som kommer av depolariseringen, blir. Stort inflöde av kalciumjoner leder alltså till kraftig vasokontraktion.

1.2.1 Läkemedelsbehandling för högt blodtryck

Prevalensen för högt blodtryck hos vuxna är i Sverige cirka 27 procent, jämnt fördelat mellan kvinnor och män (17). Endast 20–30 procent av dem som ordinerar blodtryckssänkande läkemedel uppnår behandlingsmålet om <140/90 mmHg.

De vanligaste läkemedlen för behandling av högt blodtryck är diuretika, betablockerare, ACE-hämmare och kalciumblockader (15). Främsta syftet med läkemedelsbehandling av högt blodtryck är att minska risken för hjärt- och kärlsjukdom (18). Behandling kan ge effekt på blodtrycket inom en till två veckor (18).

Diuretika sänker blodtrycket genom att minska blodvolymen (15). Betablockerare kan sänka hjärtminutvolymen genom att inhibera effekten av stresshormonerna adrenalin och noradrenalin, vilket i sin tur minskar mängden cirkulerande blod per tidsenhet (18). ACE-hämmare leder till vasodilation genom att inhibera det enzym som konverterar hormonet angiotensin I till angiotensin II, som i sin tur stimulerar vasokonstriktion (15). Kalciumblockader minskar inflödet av kalciumjoner i de glatta muskelcellerna i blodkärlet och eftersom koncentrationen av kalciumjoner i cytosolen då minskar ger detta vasodilation.

1.2.2 Kostråd för behandling av högt blodtryck

Risken för högt blodtryck ökar bland annat vid högt intag av alkohol och salt samt vid låg nivå av fysisk aktivitet och övervikt (19). Högt intag av frukt och grönsaker samt magra mejeriprodukter har skyddande effekt. I *Riksmaten* undersöktes den vuxna svenska befolkningens matvanor (20). Man fann att medelsvensken äter mindre frukt och grönsaker, men mer salt än rekommendationen.

Det vanligaste kostrådet vid högt blodtryck är att minska saltintaget (9). Idag är det genomsnittliga intaget av salt per person och dag i Norden mellan tio och tolv gram. De främsta källorna till salt i den nordiska kosten är processade livsmedel så som bröd, ost och charkprodukter och därmed inte det salt man själv tillsätter vid matlagning. I de *Nordiska Näringsrekommendationerna* rekommenderas ett saltintag om max sex gram om dagen för vuxna (9). Detta grundar sig i populationsstudier som visat på att man i områden med väldigt låga saltintag (<2 g/dag) inte har lika hög prevalens av hypertoni, medan förekomsten är hög i områden där man äter mycket salt (21, 22).

1.2.2.1 Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)

En milstolpestudie i behandlingen av hypertoni är *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (23). Studien bestod av två interventionsgrupper och en kontrollgrupp. Den ena interventionsgruppen fick äta en kost med mycket grönsaker och frukt i syfte att öka magnesium-, kalium- och fiberintaget. Den andra interventionsgruppen åt en kost som man i studien kallar för kombinationskost innehållande lika mycket frukt och grönsaker, men med tillägg av magra mejeriprodukter för att förbättra fettkvaliteten. Kontrollgruppen ordinerades en standardiserad amerikansk kost. DASH-kosten sänkte signifikant blodtrycket hos personer med övervikt och mild hypertoni jämfört med kontrollkosten. Bäst resultat fick man i gruppen som ätit kombinationskost. Slutsatsen blev att DASH-kosten är ett stöd i nutritionsbehandlingen av hypertoni.

1.3 Magnesium

Magnesium är ett för människokroppen essentiellt mineralämne (24). Mineralen är nödvändig för alla energikrävande transportsystem, för glykolysen och för fosforylering av bland annat ADP till ATP. Den är en viktig kofaktor i många enzymatiska reaktioner samt för att insulinreceptorer ska aktiveras, vilket gör att det finns starka samband mellan magnesiumstatus och insulinresistens. Magnesium reglerar dessutom aktiviteten hos många membranpumpar för jontransport, bland annat i Na^+/K^+ -ATPas som reglerar cellens membranpotential (25).

Rekommenderat dagligt intag av magnesium är 280 mg för kvinnor och 350 mg för män (9). Exempel på magnesiumrika livsmedel är gröna bladgrönsaker, baljväxter, fullkornsprodukter, kaffe och mörk choklad. Enligt *Riksmaten* är det genomsnittliga dagliga intaget av magnesium i Sverige 305 mg för kvinnor och 364 mg för män (20).

Normala nivåer av magnesium i plasma är 0,75–0,95 mmol/l (9). Hypomagnesemi är ovanligt men kan ge allvarliga konsekvenser. Det kan bland annat leda till hypokalemi som i sin tur kan ge depression, hjärtarytmier eller hjärtstopp. Vid svår och symtomatisk hypomagnesemi bör behandlingen först bestå av intravenös magnesiumsupplementering, vilken senare eventuellt kan övergå i peroral för bibehållande av adekvata magnesiumnivåer (26).

Hypermagnesemi är ännu ovanligare än hypomagnesemi (9). Intag om 0,5–5 g per dag kan leda till diarré, men i övrigt är riskerna små. När magnesium blir kvar i tarmen fungerar mineralen osmotiskt genom att dra in vatten i tarmen och därmed ge lösare avföring. Vid normala intag av dietärt magnesium absorberas 20–60 procent. Ju mer magnesium man äter, ju lägre andel tas upp i tarmen (27).

1.3.1 Magnesiumsupplementering

Alla mineraler är oorganiska i sin rena form och så även magnesium. För att något ska vara organiskt måste det innehålla kol, vilket magnesium i ren form inte gör (28). I supplement är magnesium bundet till andra ämnen, exempelvis till citrat eller klorid (29). Genom att binda magnesium till citrat blir det organiskt, däremot är magnesium bundet till klorid oorganiskt. Ett annat sätt att framställa organiskt magnesium är att kelatera det. Kelatering innebär att man binder magnesium till en ringstruktur (30). Det är enklare för kroppen att ta upp organiska former av magnesium än oorganiska och allra bäst blir absorptionsförmågan vid kelatering (29).

Magnesiumtillskott används kliniskt och syftar då till att behandla magnesiumbrist (31). Förutom detta marknadsförs magnesiumtillskott av återförsäljare som kramplindrare och nödvändigt för muskelfunktion samt normal nervfunktion (32). Rekommenderad daglig tillskottsdos enligt producenter är 60–375 mg (33, 34).

1.3.2 Samband mellan magnesium och högt blodtryck

Magnesium har en vasodilaterande effekt genom att få den glatta muskulaturen i blodkärlen att slappna av (25). Detta genom att blockera inflödet av kalcium in i cytosolen och fungerar på så vis som en naturlig kalciumblockad. Exakt hur mekanismerna bakom magnesiums vasodilaterande och kalciumblockerande effekter ser ut är inte fullständigt klarlagt (35).

1.4 Problemformulering

I den svenska befolkningen är prevalensen för högt blodtryck 27 procent. Högt blodtryck är, förutom en oberoende riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom, en komponent i metabola syndromet. Det finns evidens för att låga magnesiumintag ökar risken för att utveckla metabola syndromet, som i sin tur mångfaldigt ökar risken för hjärt- och kärlsjukdom. Supplementering av magnesium verkar kunna ha blodtryckssänkande effekt genom att fungera som en naturlig kalciumblockad. Sammantaget innebär detta att magnesiumsupplementering skulle kunna vara en viktig del i prevention och behandling av metabola syndromet och därmed hjärt- och kärlsjukdom.

1.5 Syfte

Syftet med detta arbete är att undersöka om peroral magnesiumsupplementering, jämfört med placebo, signifikant kan sänka blodtrycket hos personer diagnostiserade med metabola syndromet.

1.6 Frågeställning

Kan peroral magnesiumsupplementering signifikant sänka systoliskt eller diastoliskt blodtryck hos personer diagnostiserade med metabola syndromet?

2. Metod

Nedan beskrivs processen kring genomförandet av denna systematiska översiktsartikel.

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

I urvalet av artiklar inkluderades randomiserade kontrollerade humanstudier skrivna på svenska eller engelska. Den studerade populationen skulle vara vuxna individer (≥ 18 år) diagnostiserade med metabola syndromet enligt kriterier från World Health Organization (WHO), International Diabetes Federation (IDF) eller National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (1, 5, 6). Interventionen skulle bestå av peroral magnesiumsupplementering och både systoliskt och diastoliskt blodtryck skulle ha uppmätts och redovisats med basal- och slutvärde.

Artiklar exkluderades om de var publicerade innan 1999, då ingen av de definitioner av metabola syndromet som använts för utformandet av denna systematiska översiktsartikel publicerats innan dess. Artiklar exkluderades också om de använde kombinations-supplementering, var oblandade eller inte var placebokontrollerade. Artiklar exkluderades även om studiedeltagarna var gravida eller om de hade någon form av samsjuklighet inklusive följsjukdomar och komplikationer av metabola syndromet.

2.2 Datainsamlingsmetod

Litteratursökningen genomfördes i databaserna PubMed och Cochrane Library, se Tabell 2 (36, 37). MeSH-termer från Karolinska Institutets Svensk MeSH-uppslagsbok användes i syfte att precisera sökningen (38). Artiklar märks upp med MeSH-termer då de läggs in i databaser för att underlätta vid litteratursökning. Relevanta MeSH-termer identifierades genom att söka litteratur rörande magnesium och metabola syndromet för att se vilka termer dessa arbeten märkts upp med. De MeSH-termer som användes var *magnesium* i interventionsblocket och *metabolic syndrome*, *hypertension* och *essential hypertension* i populationsblocket.

Tabell 2. Beskrivning av litteratursökning för att sälla fram relevant litteratur till denna systematiska översiktsartikel.

Sökning	Databas	Datum	MeSH-termer*	Fri sökning i titel/abstract	Antal träffar	Antal utvalda artiklar**	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	2019-03-25	(metabolic syndrome OR hypertension OR essential hypertension) AND (magnesium)	("metabolic syndrome" OR hypertension OR "essential hypertension") AND (magnesium OR "magnesium supplement*" OR "magnesium replacement*") AND (random* OR blind*)	428	6	(39-44)
2	Cochrane Library	2019-03-25	_***	("metabolic syndrome" OR hypertension OR "essential hypertension") AND (magnesium OR "magnesium supplement*" OR "magnesium replacement*") AND (random* OR blind*)	347	8 (5)	(45-47)
Totalt antal artiklar					775	9	

* Artiklar märks upp med MeSH-termer då de läggs in i databaser.

** Dubletter redovisas inom parentes.

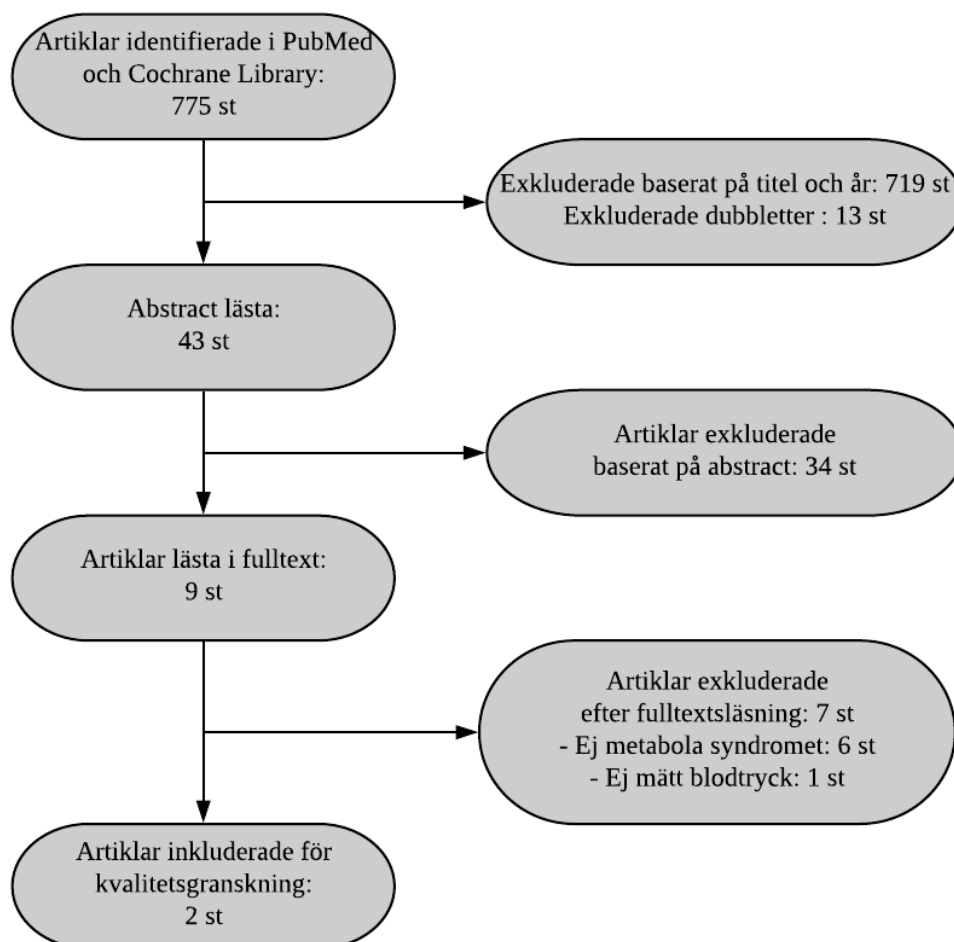
*** Cochrane Library stödjer inte MeSH-termer

Sökningen byggdes ut med ytterligare sökord för sökning i title/abstract. Dessa sökord identifierades genom läsning av relevant litteratur inom området samt genom brainstorming och kontrollsökningar.

MeSH-termer och sökord för title/abstract byggdes sedan ihop till ett interventions- och ett populationsblock. Varje block i PubMed innehöll både MeSH-termer och sökord i title/abstract. I Cochrane Library användes enbart sökord i title/abstract, då databasen inte stödjer MeSH-termer. Förutom dessa block byggdes också ett block för att identifiera randomiserade kontrollerade studier. Ett sökblock med söktermerna *random* och *blind* valdes framför avgränsningar i databaserna för att minimera risken att missa relevant litteratur. Totalt resulterade sökningarna i 775 artiklar.

2.3 Databearbetning och relevansgranskning

Efter sökning i databaserna exkluderades artiklar först på titel och år, se Figur 1. Därefter sorterades dubbletter bort i referenshanteringsprogrammet EndNote och 43 artiklars abstract lästes (48). Ytterligare 34 artiklar exkluderades baserat på inklusions- och exklusionskriterier. Kvarvarande nio artiklar lästes i fulltext. Av dem exkluderades sex artiklar på grund av att studiepopulationen inte var diagnostiserade med metabola syndromet (40, 42-45, 47) och en på grund av att man inte mätt blodtryck (46). Två artiklar valdes ut för kvalitetsgranskning (39, 41). Granskning av titel och abstract utfördes av två oberoende granskare som uppnådde konsensus efter varje steg.



Figur 1. Flödesschema över databearbetningen.

2.4 Kvalitetsgranskning och evidensgradering

Vid kvalitetsgranskningen användes *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier* utgiven av Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering (SBU) (49). Med hjälp av denna mall bedömdes risk för systematiska fel (bias) för varje effektmått i form av selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias och intressekonfliktbias. Risk för bias inom varje del graderas till låg, medelhög eller hög. Låg risk för bias innebär hög studiekvalitet, medelhög risk för bias innebär medelhög studiekvalitet och hög risk för bias innebär låg studiekvalitet. Därefter gjordes en sammanvägd bedömning av artikelns totala risk för bias, även den graderad till låg, medelhög eller hög. Kvalitetsgranskningen genomfördes av två oberoende granskare, oenigheter löstes med konsensus.

Efter kvalitetsgranskning genomfördes en bedömning av det vetenskapliga underlagets evidensstyrka för varje effektmått med hjälp av mallen *Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE*, baserad på SBU:s handbok *Vår metod* (50, 51). GRADE är ett av flera system för att bedöma sammantagen evidensstyrka hos ett vetenskapligt underlag. De två artiklar som kvalitetsgranskats bedömdes ha tillräckligt god studiekvalitet för att inkluderas i evidensgraderingen. En bedömning av det vetenskapliga underlagets sammanlagda risk för bias, överensstämmelse, överförbarhet, precision och publikationsbias genomfördes. Evidensstyrkan graderas sedan till hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+). Mycket låg evidensstyrka betyder att det saknas vetenskapligt underlag. Evidensstyrkan bedömdes av två oberoende granskare, oenigheter löstes med konsensus.

I handboken *Vår metod* utgiven av SBU finns förtydningar och guider till hur mallarna bör användas (51). Denna handbok har varit ett stöd i kvalitetsgranskning, evidensgradering samt vid författandet av denna systematiska översiktsartikel.

3. Resultat

Nedan presenteras resultat från den litteratur som kvalitetsgranskats och evidensgraderats.

3.1 Enskilda studiers kvalitet

Studien av Rodríguez-Morán et al. bedömdes ha hög studiekvalitet baserat på väl redovisad randomiseringmetod, validerade mätmetoder, god följsamhet, lågt bortfall och transparent beskriven metod (39). Studien har följt ett i förväg publicerat studieprotokoll, däremot har ingen av granskarna kunnat finna publiceringen. Konsensus uppnåddes att inte sänka studiekvaliteten baserat på detta.

Den studie som genomförts av de Lourdes Lima de Souza e Silva et al. bedömdes ha medelhög studiekvalitet (41). Sänkningen av studiekvalitet baserades på oklart randomiseringsförfarande, liten studiepopulation och högt bortfall i relation till uppnått resultat.

I Tabell 3 redovisas en sammanfattning av de enskilda studiernas design, population, intervention, bortfall och sammanlagda studiekvalitet. För mer detaljerad information om respektive studie se avsnitt 3.1.1 och 3.1.2.

Tabell 3. Beskrivning av studier inkluderade för kvalitetsgranskning.

Försteförfattare, år, land, referens	Rodríguez-Morán, 2018, Mexiko, (39)	De Lourdes Lima de Souza e Silva, 2013, Brasilien, (41)
Studiedesign	Randomiserad dubbelblindad placebokontrollerad klinisk studie	Randomiserad dubbelblindad placebokontrollerad klinisk studie
Studiepopulation	<p>n=212 Ålder: 30–60 år Kvinnor: 34,5 procent Diagnos av metabola syndromet enligt NCEP-ATP III*</p> <p>Baslinjebloodtryck i I (mmHg) Systole: $119,4 \pm 17,2$ Diastole: $75,1 \pm 10,9$ Baslinjebloodtryck i K (mmHg) Systole: $117,9 \pm 16,0$ Diastole: $73,1 \pm 9,6$</p> <p>Hypomagnesemi ($<1,8$ mg/dl, $<0,74$ mmol/l)</p>	<p>n=72 Ålder: 21–70 år Kvinnor: 100 procent Diagnos av metabola syndromet enligt IDF**</p> <p>Baslinjebloodtryck i I (mmHg) Systole: 134 ± 15 Diastole: 85 ± 8 Baslinjebloodtryck i K (mmHg) Systole: 134 ± 17 Diastole: 86 ± 10</p>
Intervention	<p>16 veckor</p> <p>I: 30 ml femprocentig magnesiumkloridlösning (MgCl_2), motsvarande 382 mg magnesium, dagligen K: Placebo</p>	<p>12 veckor</p> <p>I: 400 mg kelaterad magnesium i tablettform, uppdelat i två dagliga doser K: Placebo</p>
Bortfall	<p>14 personer (6,6 procent) Jämnt fördelat mellan grupperna. 198 personer fullföljde studien</p>	<p>10 personer (14 procent) Jämnt fördelat mellan grupperna. 62 personer fullföljde studien.</p>
Studiekvalitet	Hög	Medelhög

*National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III

**International Diabetes Federation

I=Interventionsgrupp, K=Kontrollgrupp

Vad gäller systoliskt blodtryck så visade båda studierna en signifikant sänkning. De Lourdes Lima de Souza e Silva et al. såg dock ingen signifikant sänkning jämfört med kontrollgruppen, se Tabell 4a. Diastoliskt blodtryck sänktes signifikant för Rodríguez-Morán et al., men inte för de Lourdes Lima de Souza e Silva et al (39, 41). För Rodríguez-Morán et al. var sänkningarna även signifikanta vid jämförelse mellan grupperna, se Tabell 4b.

Tabell 4a. Beskrivning av resultat för effektmåttet systoliskt blodtryck uttryckt som medelvärde \pm standardavvikelse (SD).

Försteförfattare, år, land, referens	Rodríguez-Morán, 2018, Mexiko, (39)	De Lourdes Lima de Souza e Silva, 2013, Brasilien, (41)
Effekt i interventionsgrupp, I (mmHg)	-2,1 \pm 2,3*	-8,5 \pm 27,8*
Effekt i kontrollgrupp, K (mmHg)	1,7 \pm 2,1	-4,0 \pm 19,7
Interventionseffekt (mmHg)	-3,6 \pm 3,3	-4,5
P-värde för interventionseffekt	0,001	0,498

*Signifikant sänkning från baslinje

Tabell 4b. Beskrivning av resultat för effektmåttet diastoliskt blodtryck uttryckt som medelvärde \pm standardavvikelse (SD).

Försteförfattare, år, land, referens	Rodríguez-Morán, 2018, Mexiko, (39)	De Lourdes Lima de Souza e Silva, 2013, Brasilien, (41)
Effekt i interventionsgrupp, I (mmHg)	-2,6 \pm 1,1*	-2,0 \pm 9,3
Effekt i kontrollgrupp, K (mmHg)	3,4 \pm 1,1	-1,9 \pm 13
Interventionseffekt (mmHg)	-5,5 \pm 1,7	-0,1
P-värde för interventionseffekt	0,005	0,964

*Signifikant sänkning från baslinje

3.1.1 Rodríguez-Morán et al., 2018, Mexiko (39)

Oral Magnesium Supplementation and Metabolic Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial

Studiens syfte var att undersöka effekten av peroral magnesiumsupplementering på metabola syndromet och dess komponenter. Studiepopulationen bestod av 212 personer, jämnt fördelat mellan kvinnor och män. De var i åldrarna 30–60 år, diagnostiserade med metabola syndromet enligt NCEP-ATP III och hade även hypomagnesemi definierat som $<1,8$ mg/dl (0,74 mmol/l). Studiedeltagarna randomiserades med hjälp av datorgenererade nummer till antingen magnesiumsupplementering eller placebobehandling. Det fanns inga skillnader i baslinjevariabler mellan grupperna. Studien genomfördes under 16 veckor och båda grupperna följdes upp en gång i månaden. Alla mätningar skedde efter nattfasta. Blodtryck mättes med blodtrycksmanschett vid varje uppföljning. Man gjorde tre mätningar med två minuters mellanrum och använde ett genomsnitt av dessa. Följsamhet kontrollerades vid varje uppföljning genom mätning av kvarvarande magnesium- eller placebolösning i de flaskor som supplementen levererats i. Följsamheten beräknades till 87,2 procent i interventionsgruppen och 93,2 procent i kontrollgruppen.

Interventionen utgjordes av 30 ml femprocentig magnesiumkloridlösning, motsvarande 382 mg magnesium, dagligen. Kontrollgruppen fick placebolösning, men följde i övrigt samma protokoll. Lösningarna levererades i identiska flaskor och både personal och patienter var blindade för vilken lösning som delades ut. Båda grupperna fick samma råd kring kost och fysisk aktivitet. Dessa bestod av ordinerat dagligt energiintag om 30 kcal/kg kroppsvikt och

fysisk aktivitet 30 minuter om dagen minst fem dagar i veckan. Båda grupperna förde dagbok över kost och motion för bedömning av följsamhet.

Under studiens gång föll 14 individer bort, motsvarande 6,6 procent. Bortfallet var jämnt fördelat mellan grupperna. Anledningar till bortfall var bland annat mild diarré, milda magsmärtor och frånvaro vid uppföljning. Det var 198 personer som fullföljde studien, 100 personer i interventionsgruppen och 98 personer i kontrollgruppen.

Jämfört med kontrollgruppen hade interventionsgruppen vid studiens slut signifikant lägre systoliskt och diastoliskt blodtryck, fasteglukos och triglyceridnivåer. Man såg också en signifikant ökning av magnesiumnivåer i serum och att personerna hade signifikant färre komponenter kvar av metabola syndromet i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen. Författarnas slutsats blev att peroral magnesiumsupplementering har signifikant effekt på metabola syndromet genom att ha positiv inverkan på blodtryck, hyperglykemi och hypertriglyceridemi.

3.1.2. De Lourdes Lima de Souza e Silva et al., 2013, Brasilien (41)

Magnesium Replacement Does Not Improve Insulin Resistance in Patients With Metabolic Syndrome: A 12-Week Randomized Double-Blind Study

Syftet med studien var att utvärdera effekten av magnesiumsupplementering på insulinresistens och andra kardiovaskulära riskfaktorer hos personer med metabola syndromet utan diabetes mellitus. Studiepopulationen bestod av 72 kvinnor i åldrarna 21–70 år diagnostiserade med metabola syndromet enligt IDF. Kvinnorna randomiserades till antingen magnesiumsupplementering eller placebobehandling. Det fanns inga signifikanta skillnader i baslinjevariabler mellan grupperna. Studien pågick under tolv veckor. Uppföljning skedde då hälften av tiden passerat samt då studien avslutades. Alla mätningar skedde efter nattfasta. Blodtryck mättes vid varje uppföljning. Man mätte två gånger och använde ett genomsnitt av dessa. Följsamhet kontrollerades vid uppföljning genom räkning av kvarvarande magnesium- eller placebotabletter.

Interventionen utgjordes av 400 mg kelaterat magnesium i tablettform uppdelat i två dagliga doser. Kontrollgruppen fick placebotabletter, men följde annars samma protokoll. Båda grupperna fick samma kostråd samt råd om att utöva fysisk aktivitet minst tre gånger i veckan. Inga övriga ändringar i kost eller fysisk aktivitet var tillåtna.

Under studiens gång föll tio personer bort, motsvarande 14 procent. Av dessa föll nio personer bort då de uteblev vid uppföljning och en person uteslöts ur interventionsgruppen på grund av hudutslag. Bortfallet var jämnt fördelat mellan grupperna. Totalt var det 62 personer som fullföljde studien, varav 30 i interventionsgruppen och 32 i kontrollgruppen.

Vid studiens slut såg man signifikant sänkning av systoliskt blodtryck hos interventionsgruppen, men sänkningen var inte signifikant när man jämförde med kontrollgruppen. Inga andra parametrar visade heller signifikant sänkning mellan interventions- och kontrollgruppen. Författarnas slutsats blev att 400 mg kelaterat magnesium om dagen under tre månader inte häver magnesiumbrist eller förbättrar vare sig insulinresistens eller metabol kontroll.

3.2 Evidensgradering

Evidensstyrkan för effekten av peroral magnesiumsupplementering på systoliskt och diastoliskt blodtryck hos personer med metabola syndromet bedöms vara låg (++). Evidensgraderingen för effektmåten utgick från hög evidensstyrka (++++), för randomiserade kontrollerade studier enligt GRADE (50). För en sammanfattning av bedömningen se Tabell 5.

Tabell 5. Bedömning av det vetenskapliga underlagets evidensstyrka enligt GRADE för effektmåten systoliskt- och diastoliskt blodtryck (50).

	Effektmått	
	Systoliskt blodtryck	Diastoliskt blodtryck
Antal studier	2	2
Risk för bias	Vissa begränsningar ¹	Vissa begränsningar ¹
Överensstämmelse	Viss heterogenitet ¹	Viss heterogenitet ¹
Överförbarhet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet
Precision	Oprecisa data ²	Oprecisa data ²
Publikationsbias	Inga problem	Inga problem
Evidensstyrka	Låg (++)	Låg (++)

¹ (?) Två (?) per effektmått ansågs tillräckligt för nedgradering.

² (-1) Nedgraderades ett steg.

Det vetenskapliga underlagets risk för bias bedömdes för båda effektmåten ha vissa begränsningar baserat på oklar randomiseringsprocess i den ena studien (41). Konsensus nåddes av granskarna angående att inte nedgradera evidensstyrkan för något av effektmåten baserat på detta.

Det vetenskapliga underlaget bedömdes ha viss heterogenitet när det kom till överensstämmelse. Detta eftersom de två studier som inkluderats i denna evidensgradering inte kommer fram till samma resultat. Beslutet att inte nedgradera för överensstämmelse för något av effektmåten grundades i att studiernas resultat pekar i samma riktning, även om det enbart är den ena studien som får signifikant sänkning av systoliskt och diastoliskt blodtryck vid jämförelse med placebo.

Det bedömdes inte finnas någon problematik i studiernas överförbarhet för vare sig systoliskt eller diastoliskt blodtryck. I Sverige finns magnesiumsupplementering tillgängligt både receptfritt och att få förskrivet från vården och därmed blir behandlingen överförbar (31, 52). Kostnaden för supplementet skulle bli så pass låg att detta inte bedömdes sänka överförbarheten och tillgängligheten ansågs heller inte vara ett problem. Granskarna uppnådde konsensus att inte nedgradera evidensstyrkan för något av effektmåten baserat på överförbarhet.

Ingen av de studier som inkluderades i evidensgraderingen hade räknat power på systoliskt eller diastoliskt blodtryck. En studie från 2018 beräknade för power på 80 procent att det krävs 43 personer per grupp för att fastställa effekt på blodtrycket vid magnesiumsupplementering (53). Studien av de Lourdes Lima de Souza e Silva et al. får baserat på detta dålig power. Båda studierna hade därtill stor spridning i sina resultat, se Tabell 4a och 4b. Därför bedömdes precisionen för det vetenskapliga underlaget vara låg för båda effektmåten. Granskarna nådde konsensus kring att nedgradera evidensstyrkan med ett steg för båda effektmåten baserat på precision.

Risken för publikationsbias bedömdes oproblematisk baserat på att författarna till artiklarna själva angivit att inga intressekonflikter föreligger. Inga ekonomiska intressen kunde heller identifieras av granskarna. Konsensus nåddes kring att inte nedgradera evidensstyrkan för något av effektmåten baserat på publikationsbias.

Slutligen nedgraderades det vetenskapliga underlagets evidens ett steg baserat på de begränsningar som identifierats rörande överensstämmelse och risk för bias. Dessa ansågs inte stora nog att var för sig nedgradera den vetenskapliga evidensen, men vid en sammanvägning av begränsningarna nådde dock författarna till denna systematiska översiktsartikel konsensus att nedgradera ett steg.

4. Diskussion

4.1 Inledning

För denna systematiska översiktsartikel identifierades två randomiserade kontrollerade studier som stämde in på inklusions- och exklusionskriterierna och som dessutom höll tillräckligt god kvalitet för att inkluderas i en evidensgradering. Den vetenskapliga evidensen för att peroral magnesiumsupplementering kan sänka systoliskt eller diastoliskt blodtryck hos personer diagnostiserade med metabola syndromet bedöms efter kvalitetsgranskning och evidensgradering vara låg (++).

Tidigare forskning har visat på motstridiga resultat av peroral magnesiumsupplementerings effekt på blodtryck. I en översiktsartikel från 2006 jämfördes effekten av peroral magnesiumsupplementering med placebo för personer med essentiell hypertoni (54). Författarna såg i det underlag som identifierades att peroral magnesiumsupplementering inte signifikant sänker systoliskt blodtryck jämfört med placebo, men att det däremot har signifikant effekt på diastoliskt blodtryck. De drog slutsatsen att evidensstyrkan för att peroral magnesiumsupplementering kan sänka blodtrycket är låg, trots de signifikanta resultaten på diastoliskt blodtryck. Detta eftersom de 26 studier som utgjorde underlag för översiktsartikeln bedömdes ha låg studiekvalitet.

År 2016 publicerades en systematisk översiktsartikel av Guererro-Romero et al. som visade att magnesiumsupplementering kan ha effekt på flera av de komponenter som utgör metabola syndromet, bland dem blodtrycket (55). Översikten finns inte att få tag på i fulltext. Utifrån abstract verkar de inte enbart ha inkluderat artiklar där studiepopulationen haft hela metabola syndromet, utan också artiklar där studiepopulationen haft enstaka komponenter. Två av författarna till översiktsartikeln är också författare till den artikel av Rodríguez-Morán et al. som inkluderats i den här systematiska översiktsartikeln (39). Man kan tänka sig att den systematiska översiktsartikeln från 2016 var underlag för den randomiserade kontrollerade studie de publicerade två år senare.

I den här systematiska översiktsartikeln har även underlag som publicerats efter maj 2016 inkluderats och kvalitetsgranskning samt evidensgradering har genomförts enligt SBU:s mallar (49, 50). Dessutom har ett inklusionskriterie varit metabola syndromet diagnostiserat enligt WHO, IDF eller NCEP-ATP III, artiklar där populationerna inte haft diagnosen har exkluderats oberoende av om man haft någon eller några komponenter av metabola syndromet.

4.2 Metoddiskussion

Litteratursökningen för denna systematiska litteraturöversikt genomfördes i två databaser: PubMed och Cochrane Library (36, 37). Detta medför att relevant litteratur kan ha förbisetts om den enbart publicerats i andra databaser eller skrivits på andra språk än de som angivits i inklusionskriterierna. Det finns i dagsläget ingen konsensus kring definitionen av metabola syndromet. Därför kan relevant litteratur ha missats om studiepopulationen haft metabola syndromet enligt våra inklusionskriterier, men man i artikeln valt att inte benämna det som ett syndrom eller om inte alla komponenter uppmätts och redovisats. Man kan också tänka sig att

det inte är så vanligt att diagnostisera metabola syndromet, utan att man istället behandlar de olika komponenterna var för sig.

De inklusions- och exklusionskriterier som använts som ramar för denna systematiska översiktsartikel utarbetades dels innan arbetets början, men också under dess gång då litteratursökningen visade vilken typ av underlag som fanns att tillgå. Vissa kriterier applicerades av uppenbara skäl, såsom att författarna skulle förstå språket och att djur- och människostudier inte går att jämföra. Andra lades till för att få så god homogenitet i studiepopulation och -intervention som möjligt eller för att sälla ut relevanta artiklar.

En styrka är att samtliga granskningar har genomförts av två oberoende personer som efteråt fört en diskussion och löst meningsskiljaktigheter med konsensus. En annan styrka är att standardiserade mallar utgivna av SBU har använts (49, 50). Detta innebär att granskningen under omständigheterna varit så fri från subjektivitet och missuppfattningar som möjligt. Genom att se på underlaget med olika infallsvinklar och sedan diskutera dessa för att uppnå konsensus har underlaget fått en rättvis genomgång. Tilläggas kan dock att fler än två granskare hade varit önskvärt för att så långt som möjligt undvika subjektivitet, särskilt med tanke på att denna översiktsartikels författare är oerfarna. Det kan hända att andra granskare hade gjort andra bedömningar utifrån sina erfarenheter och infallsvinklar.

4.3 Resultatdiskussion

4.3.1 Studiernas metoder

De magnesiumdoser som givits i studierna motsvarar 400 respektive 382 mg magnesium per dag och kan anses vara höga jämfört med rekommenderat dagligt intag, särskilt med tanke på att de flesta uppnår dagsbehovet via kosten (9). Tilläggas kan att det finns forskning som tyder på att intaget av dietärt magnesium är lägre hos personer med metabola syndromet (12, 13).

De magnesiumtillskott som finns att köpa receptfritt innehåller mellan 60 och 375 mg, vilket enbart vid de högsta doserna överstiger dagsrekommendationen och då endast marginellt (33, 34). Multivitamintabletter innehåller generellt mellan 50 och 150 mg magnesium (56). Peroral magnesiumsupplementering i de doser som använts i studierna bör inte ge några negativa effekter med tanke på att mild diarré kan förekomma först vid intag över 500 mg per dag (9). Man skulle däremot kunna argumentera för att doserna är för höga för att det ska bli rimligt i människors vardag, särskilt då vissa tillskott som finns att köpa kräver att man tar mer än en tablett om dagen. Att dela upp dosen och därmed ta mer än en tablett om dagen bör dock minska risken för diarréer då man kan anta att den osmotiska effekten uppkommer då höga doser magnesium når tarmen samtidigt.

På grund av blodtryckets naturliga dygnsvariation är det viktigt vid utvärdering av en interventions effekt att mätningarna är standardiserade, vilket de i de två studier som inkluderats i detta vetenskapliga underlag var (39, 41). Tilläggas kan att det finns en felmarginal vid mätning av blodtryck bland annat eftersom den mänskliga faktorn alltid har en påverkan. Det är inte samma person som mätt blodtrycket på samtliga studiedeltagare och det finns heller inte preciserat i artiklarna att samma person tagit baslinje- och slutvärde på varje individ.

Magnesium förekommer alltid bundet vid supplementering, man kan tänka sig att detta beror på att intag av rent magnesium skulle vara skadligt, givet dess reaktivitet (57, 58). Ett av de exklusionskriterier som användes för denna systematiska översiktsartikel var kombinations-supplementering. En av de artiklar som inkluderats använder magnesiumsupplement i form av magnesiumklorid. I artikeln i fråga diskuterades inte detta som en möjlig confounder (39).

Efter inläsning på magnesiumjonens kemi och verkan bedömde författarna till denna systematiska översiktsartikel att magnesiumklorid inte bör kategoriseras som kombinations-supplementering. I det underlag som undersökts nämns inte att kloridjonen i sig skulle ha någon inverkan på behandlingen, vare sig förstärkande eller hämmande, förutom att öka absorptionsförmågan av magnesium. Det bör dock påpekas att källor eller artiklar som klart säger att kloridjonen inte i sig själv skulle kunna ha effekt på blodtrycket inte kunnat identifieras av författarna till denna systematiska översiktsartikel.

4.3.2 Studiernas resultat

De två artiklar som kvalitetsgranskats har använt olika former av magnesiumsupplementering (39, 41). Den studie som använt kelaterat magnesium ser ingen signifikant sänkning av blodtrycket jämfört med placebo, medan studien som använt magnesiumklorid gör det, se Tabell 4a och 4b. Med tanke på absorptionsförmågan av supplementen kan man tänka sig att det borde blivit tvärt om. Studiepopulationen i studien av de Lourdes Lima de Souza e Silva et al. hade vid baslinjen högre systoliskt och diastoliskt blodtryck än studiepopulationen i studien utförd av Rodríguez-Morán. Även detta kan man tänka sig borde förenklat för de Lourdes Lima de Souza e Silva et al. att få effekt på just blodtrycket. Studierna skiljer sig åt i studielängd, där de Lourdes Lima de Souza e Silva et al. är fyra veckor kortare än Rodríguez-Morán et al. Kanske skulle man kunnat se signifikant effekt på blodtrycket även hos det kelaterade magnesiumsupplementet om studierna båda varit 16 veckor.

De Lourdes Lima de Souza e Silva et al. är i sina slutsatser inte helt tydliga med att resultaten enbart är applicerbara på kvinnor (41). Författarna verkar vilja generalisera sina resultat så att de gäller för både kvinnor och män, vilket inte känns helt adekvat då man inte diskuterar möjligheten att det skulle kunna finnas könsskillnader i upptag eller omsättning av magnesium. Att populationerna studierna emellan skiljer sig åt i kön känns särskilt relevant eftersom den ena studien där populationen enbart bestod av kvinnor inte fick signifikanta resultat, medan studien med både kvinnor och män fick det (39, 41). Däremot blir antalet män och kvinnor för det sammantagna vetenskapliga underlaget nästan exakt jämnt. Att könsfördelningen blir jämn trots att de Lourdes Lima de Souza e Silva et al. enbart inkluderat kvinnor innebär att det är betydligt fler män än kvinnor inkluderade i studien utförd av Rodríguez-Morán et al., som också fick signifikanta resultat på blodtrycket vid supplementering med magnesium. Man skulle kunna tänka sig att detta betyder att behandlingseffekten blir större för män. Huruvida det finns könsskillnader i hur kroppen tar upp och omsätter magnesium är ännu outforskat. Det bör dock tydligt poängteras att resultaten från en studie med enbart kvinnor i studiepopulationen inte kan direkt överföras till män.

I studien genomförd av de Lourdes Lima de Souza e Silva et al. har man också i sin slutsats konstaterat att peroral magnesiumsupplementering inte häver hypomagnesemi (41). Detta blir intressant eftersom man inte haft som inklusionskriterie att studiepopulationen skulle ha hypomagnesemi. Man försöker därmed än en gång dra slutsatser om något man inte undersökt. Anledningen till detta torde vara att studiepopulationens medelvärde för serummagnesium vid baslinjen var lågt och därför väljer man att uttala sig om detta effektmått även om det inte ingick i studieupplägget. Eftersom nivåer av magnesium i serum på grupp-nivå inte kan generaliseras till att hela studiepopulationen hade låga nivåer så känns det likväl orimligt att dra en sådan slutsats.

Däremot har Rodríguez-Morán et al. hypomagnesemi, definierat som lägre än 0,74 mmol/l, som ett inklusionskriterie för sin studiepopulation (39). Detta väcker frågan om det kan vara så att den signifikanta effekten som uppmäts beror på en normalisering av magnesium-nivåerna snarare än den faktiska magnesiumsupplementeringen. Kanske kan man inte få

effekt av magnesiumsupplementering om populationen inte från början har hypomagnesemi. För att entydigt kunna tolka dessa resultat behövs mer forskning både inom grupper där studiedeltagarna vid baslinjen har hypomagnesemi och i grupper där de inte har det.

De Lourdes Lima de Souza e Silva et al. använde ett supplement med högre absorptionsförmåga än Rodríguez-Morán et al. och deras studiepopulation hade därtill högre blodtryck vid studiestart (39, 41). Dessa två faktorer bör göra det enklare att få en signifikant interventionseffekt. Trots detta ser man här ingen signifikant sänkning av vare sig systoliskt eller diastoliskt blodtryck jämfört med placebo, medan Rodríguez-Morán et al. gör det. Det här kan anses ytterligare förstärka hypotesen att behandlingen får större effekt då populationen från början presenterar med hypomagnesemi.

4.3.3 Kvalitetsgranskning och evidensgradering

Vid kvalitetsgranskningen graderades studien genomförd av de Lourdes Lima de Souza e Silva et al. till medelhög kvalitet, bland annat baserat på otydligt randomiseringsförfarande (41). Den första april 2019 skickades ett mejl till studiens kontaktperson med frågor om just randomiseringsförfarande, men också rörande en tabell med oklara siffror. Vid tid för denna artikels författande har studiens kontaktperson inte besvarat mejlet. Det kan hända att studiens risk för bias hade blivit låg vid ett adekvat randomiseringsförfarande, men då ingen information kring detta finns att tillgå kvarstår studiens kvalitet som medelhög.

De två artiklar som kvalitetsgranskats bedömdes ha tillräckligt god kvalitet för att inkluderas i en evidensgradering enligt GRADE. Interventionerna och doserna av magnesium i de båda studierna ansågs tillräckligt lika för att direkt kunna jämföras med varandra. Hade doserna däremot skiljt sig åt hade vidare diskussion kring överensstämmelse krävts. En stor skillnad studierna emellan var studiepopulationen, där den ena studien enbart inkluderat kvinnor (41). Eftersom inklusionskriterierna för denna systematiska översiktsartikel angav att alla studier gjorda på vuxna individer kunde inkluderas så ingick studien i underlaget, även om generaliserbarheten sänks på grund av detta.

Vid evidensgraderingen uppstod diskussion kring det vetenskapliga underlagets överförbarhet. Enligt granskningsmallen är det underlag för nedgradering att studiepopulationen fått gratis produkter som underlättar genomförandet. Bedömningen att ej nedgradera i detta fall grundades i att de produkter som delades ut ej bör ha givit studiepopulationen någon ekonomisk vinst. Bedömningen gjordes också att populationen är tillräckligt lik den svenska för att överförbarheten inte ska sänkas baserat på detta. Även om matkulturen i Sverige, Mexiko och Brasilien skiljer sig åt så var personerna diagnostiserade med metabola syndromet och fick standardiserade kostråd. Sannolikheten att personerna redan från början åt likartat är också stor, då vissa kostmönster rimligen korrelerar med utveckling av metabola syndromet. Sammansättningen av den kost som är karaktäristisk för "det obesogena samhället" bör se ungefär likadan ut oavsett vilken del av världen man befinner sig i.

Exakt vad kostråden i de kvalitetsgranskade studierna bestod av framgår inte, men detta bedöms inte vara av betydande relevans. Detta eftersom placebo- och interventionsgrupp fått samma kostråd, vilket gör att utvärderingen av supplementets effekt på blodtryck inte påverkas. Fortsatt forskning inom området kring magnesium, kostfaktorers påverkan och högt blodtryck vid metabola syndromet är dock av intresse.

Personerna behövde komma ihåg att ta magnesiumsupplementet en till två gånger om dagen samt att komma till uppföljningarna, vilket hade kunnat sänka följsamheten. Dock nedgraderades överförbarheten inte på grund av detta eftersom personerna förmodligen hade behövt ta kontakt med vården oberoende av studien och många förmodligen redan tar

läkemedel dagligen. Detta är troligen även fallet för personer med metabola syndromet i Sverige.

4.4 Det nationella och globala perspektivet

Som introduktionen till denna översiktsartikel beskriver har förekomsten av metabola syndromet ökat under de senaste decennierna (1, 3). Man kan därmed tänka sig att behandlingen tar mer av samhällets resurser nu än den tidigare gjort. Att behandla tidiga tecken på metabola syndromet kan minska dess förekomst och då även belastningen på samhällets resurser (1). En av de faktorer som antas ligga till grund för den ökade prevalensen är "det obesogena samhället" (4). Ett sådant samhälle innebär stor tillgång till livsmedel från många olika delar av världen vilka transporteras med fossila bränslen, vilket man kan tänka sig i längden kommer påverka miljön negativt. Rent krasst skulle man också kunna påstå att miljön påverkas negativt av att människor konsumerar mer energi än vad de behöver, eftersom det innebär att man konsumerar mer av planetens resurser än nödvändigt.

I ett välfärdssamhälle likt det svenska förskrivs många supplement och läkemedel av vården och många subventioneras eller går under högkostnadsskydd (59). Receptfria alternativ av magnesiumsupplementering går att finna till en kostnad av ca 60 kronor för 60 till 100 tabletter (33, 34). I andra delar av världen där samhällssystemen ser annorlunda ut kan man tänka sig att privatpersoners ekonomi i större utsträckning står i vägen för att kunna ta emot behandlingen. Metabola syndromet bör rimligen förekomma mer i rika länder där man har råd att köpa mat och samhället överlag är obesogent. Därför torde priset vara överkomligt för stora delar av den berörda populationen, även om man kan argumentera för att problematiken kvarstår i ekonomiskt utsatta delar av rika populationer också.

Man bör inte blunda för möjligheten att prevalensen av metabola syndromet kan komma att öka även i delar av samhället och världen där prevalensen idag är låg. I de mänskliga rättigheterna klargörs att alla har rätt till bästa möjliga fysiska och psykiska hälsa och att detta bör ske genom att förebygga, behandla och bekämpa sjukdom (60). Det kan därför anses viktigt att alla nya behandlingsalternativ görs tillgängliga för samtliga samhällsgrupper och över hela världen, även i de delar som idag inte är lika hårt drabbade. Den ekonomiska aspekten kring peroral magnesiumsupplementering blir då en problematik. Dock bör det vetenskapliga underlaget för att behandlingen har signifikant effekt på blodtryck vid metabola syndromet stärkas innan man fokuserar på global implementering.

För att en behandling ska få fäste i samhället kan man tänka sig att den bör ha validerad effekt, vara kostnadseffektiv och efterfrågas av befolkningen. Metabola syndromet har i Sverige högst prevalens i samhällsgrupper med ohälsosamma matvanor, låg utbildningsnivå och dålig ekonomi (3, 20). Med tanke på detta är det dessa samhällsgrupper som främst skulle gynnas av behandling med peroral magnesiumsupplementering. Dock har man eventuellt, med tanke på utbildningsnivån, inte samma möjlighet att på egen hand finna information om hur man förbättrar den egna hälsan. Dessutom kan ekonomin minska möjligheten att köpa magnesiumsupplement.

Vården bör enligt patientlagen utformas i samråd med patienten och hen har självbestämmanderätt (61). I patientsäkerhetslagen står att vården ska presentera alla tillgängliga behandlingsalternativ för patienten som sedan själv får göra ett ställningstagande kring vilken eller vilka behandlingar som känns rimliga i den aktuella livssituationen (62). Man kan tänka sig att det skulle krävas extensivt arbete från vårdens sida för att implementera behandlingen, men också för att motivera denna samhällsgrupp till att prova. Detta eftersom man troligtvis är mer återhållsam med sina tillgångar än vad man är i rikare samhällsgrupper. Även här blir det viktigt att beakta de mänskliga rättigheterna (60). Det är viktigt att behandlingen blir lika tillgänglig för alla som kan dra nytta av den, oberoende av ekonomi.

I Sverige ser man mönster där kvinnor oftare än män söker vård och där män ofta är i ett mer kritiskt skede när de väl söker (63). Om evidensen visat att magnesiumsupplementering har god effekt på blodtrycket vid metabola syndromet kan man tänka sig att det främst skulle användas för att förebygga hjärt- och kärlsjukdom genom behandling av metabola syndromet. Eftersom män ofta är för sjuka för preventiv behandling när de väl kommer till vården kan man argumentera för att behandlingen främst skulle appliceras på kvinnor.

Sammantaget kan man alltså se att magnesiumsupplementering som prevention och behandling av högt blodtryck vid metabola syndromet förmodligen skulle få störst användning i rikare delar av världen. Detta eftersom prevalensen för metabola syndromet där är hög och befolkningen har relativt god ekonomi. Däremot är det inte säkert att behandlingen skulle användas i önskvärd utsträckning, eftersom de samhällsgrupper där metabola syndromet främst förekommer kanske inte skulle känna till behandlingsalternativet. Därför kanske man inte skulle efterfråga eller vara villig att betala för att prova det.

4.5 Övergripande diskussion

4.5.1 Magnesium och metabola syndromet

Enligt de *Nordiska Näringsrekommendationerna* är hypomagnesemi ovanligt, medan prevalensen enligt en tvärsnittsstudie utförd av Guerrero-Romero et al. var 65,6 procent hos en grupp individer med metabola syndromet och 4,9 procent hos den friska kontrollpopulationen (9, 11). Dessa siffror väcker frågan om 4,9 procent av den friska populationen kan klassificeras som att hypomagnesemi är ovanligt. Det är svårt att finna siffror för prevalensen av hypomagnesemi på befolkningsnivå, både i Sverige och i resten av världen. Man kan anta att prevalensen dels kan skilja sig mellan olika populationer, men kanske också mellan olika delar av världen beroende på hur intaget av dietärt magnesium ser ut. Man verkar också i kliniken skilja på symtomatisk och asymtomatisk hypomagnesemi och serummagnesium verkar heller inte mätas på rutin såvida man inte presenterar med typiska symtom (26). Sammantaget gör detta det svårt att veta om hypomagnesemi egentligen är ovanligt på befolkningsnivå, eller om det ovanliga är att man får symtom av den och därför inte diagnostiseras. Fastställas kan dock att den skillnad i prevalens som presenterats mellan personer diagnostiserade med metabola symtom och friska individer i kontrollgruppen är stor.

Även låga intag av magnesium verkar kunna relateras till en ökad risk att utveckla metabola syndromet (12, 13). Magnesiumrika livsmedel såsom bladgrönsaker och baljväxter är en stor del i en hälsosam kosthållning, medan mineralen inte i lika stor utsträckning förekommer i de livsmedel som karaktäriserar en ohälsosam kosthållning. Frågan man kan ställa sig är alltså om det är lågt intag av magnesium som kan leda till metabola syndromet, om det är den ohälsosamma livsstilen i sig eller om det är en kombination av de två. Förmodligen kan man baserat på detta vända en ohälsosam livsstil och normalisera sina magnesiumnivåer genom att det dietära intaget av magnesium blir högre vid hälsosammare livsmedelsval.

Ovanstående resonemang skulle kunna tolkas som att livsstilsbehandling är lika effektiv som magnesiumsupplementering för att förebygga och behandla högt blodtryck vid metabola syndromet. Bland annat kan DASH-kost diskuteras, eftersom den i sig har ett högt innehåll av dietärt magnesium (23). Det som undersökts i denna systematiska översiktsartikel är dock inte dietärt magnesium och ett supplement kan inte på ett tillförlitligt sätt jämföras med livsmedelsinnehåll av näringsämnen. Magnesiumsupplementering är alltså en behandlingsform, medan ett ökat intag av dietärt magnesium är en annan. Vidare forskning inom båda behandlingsmetoderna är önskvärt, framförallt vore en jämförelse mellan dem av intresse.

Denna systematiska översiktsartikel har undersökt effekten av ett specifikt näringsämne på ett visst effektmått. Detta bör dock helt kopplas bort från helhetsperspektivet, som i detta fall är människans övergripande hälsa, där många faktorer förutom status av ett specifikt näringsämne är av betydelse. Ett livsmedel innehåller mer än enbart ett näringsämne och ger dessutom energi i form av makronutrient. Ett supplement innehåller utvalda näringsämnen i väldigt specifika doser, men ger ingen energi (64). Ett supplement kan med tanke på detta aldrig helt ersätta ett livsmedel. Att välja hälsosamma livsmedel ger, förutom eventuella intag av magnesium, även påverkan på energibalans, fettkvalitet, övrig näringsstatus samt allmänt välbefinnande (9). Dessa faktorer kan i sin tur påverka exempelvis kroppsvikt, blodlipider och psykisk hälsa, vilka också är oberoende riskfaktorer för utvecklingen av metabola syndromet och ohälsa överlag. Av dessa anledningar föreslås att magnesiumsupplementering aldrig bör användas som monoterapi, utan alltid kombineras med livsstilsbehandling vid ohälsosam livsstil eller vid prevention och behandling av metabola syndromet.

4.5.2 Klinisk applicering i Sverige

För att en behandling ska införas i Sverige behöver en rad beslutsfattare kopplas in. Om ett läkemedel ska godkännas så görs det av Läkemedelsverket eller centralt via EU (65). Därefter behöver varje region ta beslut kring behandlingen, exempelvis kan en region avstå en behandling om den inte anses kostnadseffektiv nog (66). När behandlingen sedan godkänts av regionen är det upp till varje sjukhus vilka behandlingsriktlinjer man ska använda sig av. I sista steget är det ansvarig vårdgivare i samråd med patienten som avgör vilken behandling som ordineras. Det är läkarens beslut om hen vill använda en behandling för andra ändamål än den skapats för (67). Det gör att det är vårdgivarens beslut om magnesiumsupplementering i form av läkemedel eller kosttillskott ska ordineras som behandling för metabola syndromet, även om det vanligen används för att behandla hypomagnesemi.

I studien där metformin gavs som preventiv behandling till personer med prediabetes såg man god effekt (7). Överför man detta resultat på frågeställningen i denna systematiska översiktsartikel så skulle det även vara av intresse att utforska huruvida peroral magnesiumsupplementering är effektivt som preventiv behandling. Kanske kan peroral magnesiumsupplementering förebygga eller fördröja insjuknandet i metabola syndromet. Man kan anta att behandlingen skulle få allra störst effekt hos personer som också presenterar med hypomagnesemi och i kombination med livsstilsbehandling. Det krävs dock betydligt fler och mer välgjorda interventionsstudier vars resultat pekar åt samma håll innan sådana slutsatser kan dras.

4.5.3 Forskningsbehov

I det vetenskapliga underlag som denna systematiska översiktsartikel bygger på finns flertalet brister som gör att det inte är möjligt att entydigt rekommendera peroral magnesiumsupplementering som behandlingsmetod för blodtrycket vid metabola syndromet. Bland annat så har studierna olika populationer, olika sorters magnesiumsupplement och den ena artikelns författare försöker dessutom dra slutsatser som man inte har underlag för.

Forskningsbehov har redan tidigare i denna översiktsartikel omnämnts vid en rad olika tillfällen. Exempelvis är forskning som jämför magnesiumsupplementering med dietärt magnesium och placebo för effekt på blodtrycket vid metabola syndromet av intresse. Det är också viktigt att framtida forskning lägger fokus på att jämföra populationer där man vid baslinjen har hypomagnesemi med populationer där man inte har det för att se om man kan få effekt vid båda premisserna. Det saknas även underlag för om det finns könsskillnader i upptag och omsättning vid magnesiumsupplementering.

Vidare vore det önskvärt med forskning som fokuserar på skillnader mellan populationer där man diagnostiserats med metabola syndromet för länge sedan och populationer där man är nydiagnostiserade. Med tanke på att de artiklar som inkluderats i denna systematiska litteraturöversikt använt olika former av supplementering så är även detta ett forskningsbehov. Vilket supplement är effektivast för att få effekt på blodtryck vid metabola syndromet, kelaterat organiskt magnesium eller rent av oorganisk magnesiumklorid? Även forskning på intravenösa supplementeringsformer är önskvärt.

Forskning på kausalitet vid metabola syndromet visar idag inte på entydiga resultat. Vid metabola syndromet är det många faktorer som påverkar varandra, exempelvis kanske en vikt-nedgång leder till ökad insulinkänslighet som kan leda till lägre blodtryck (15). Eller är det så att den hälsosammare kosten som leder till vikt-nedgång kan ha effekt på många av komponenterna i metabola syndromet förutom blodtrycket och därför anses vara en effektivare behandling?

Det krävs med andra ord vidare forskning för att man på ett tillförlitligt sätt ska kunna rekommendera peroral magnesiumsupplementering. Med det sagt så finns det heller inga större risker med att inta de mängder magnesium som använts i de studier som i denna systematiska översiktsartikel granskats. Kanske kan peroral magnesiumsupplementering vara ett bra tillägg till den redan mångfaktoriella behandlingen av metabola syndromet, men det återstår att se.

5. Slutsats

Det finns låg (++) vetenskaplig evidens för att peroral magnesiumsupplementering signifikant kan sänka systoliskt eller diastoliskt blodtryck hos personer med metabola syndromet.

Referenser

1. World Health Organization, Dept. of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
2. Attvall S. Metabola syndromet. Göteborg: Internetmedicin; 2018 [cited 2019-04-25]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=293>.
3. Socialstyrelsen. Folkhälsorapport 2009. Stockholm: Socialstyrelsen; 2009. Report No.: 2009-126-71.
4. Folkhälsomyndigheten, Livsmedelsverket. Förslag till åtgärder för ett stärkt, långsiktigt arbete för att främja hälsa relaterad till matvanor och fysisk aktivitet. Stockholm och Uppsala: Folkhälsomyndigheten och Livsmedelsverket; 2017.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* (London, England). 2005;366(9491):1059-62.
6. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002;346(6):393-403.
8. Hellénus M-L, Andersson SA. Fysisk aktivitet vid metabola syndromet. 2016. In: FYSS 2017 – Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling [Internet]. Stockholm: Läkartidningen förlag AB.
9. Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2012: integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2014. ISSN 0903-7004.
10. Geiger H, Wanner C. Magnesium in disease. *Clinical kidney journal*. 2012;5(Suppl 1):i25-i38.
11. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta diabetologica*. 2002;39(4):209-13.
12. Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes care*. 2005;28(6):1438-44.
13. He K, Liu K, Daviglus ML, Morris SJ, Loria CM, Van Horn L, et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation*. 2006;113(13):1675-82.
14. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E, Bjålie JG. Människokroppen, Fysiologi och anatomi. Upplaga 2. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2006.
15. Nelms M, Sucher KP. Nutrition Therapy and Pathophysiology. 3rd edition. Boston: CENGAGE Learning Custom Publishing; 2014.
16. Marieb EN, Hoehn K. Human Anatomy & Physiology. Tenth edition. Harlow: Pearson Education Limited 2016.
17. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Måttligt förhöjt blodtryck. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2007. ISSN 1400-1403.
18. 1177 Vårdguiden. Läkemedel vid högt blodtryck. Stockholm: 1177 Vårdguiden; 2017 [cited 2019-04-01]. Available from: <https://www.1177.se/Vastra-Gotaland/behandling--hjalpmedel/behandling-med-lakemedel/lakemedel-utifran-diagnos/lakemedel-vid-hogt-blodtryck/>.

19. Livsmedelsverket. Matvanor och sjukdom. Uppsala: Livsmedelsverket; 2018 [cited 2019-04-01]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/sjukdomar-allergier-och-halsa/matvanor-sjukdom>.
20. Amcoff E, Edberg A, Barbieri HnE, Lindroos AK, Nälsén C, Pearson M, et al. Riksmaten vuxna 2010–11. Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Uppsala: Livsmedelsverket; 2012. ISBN 978 91 7714 216 4.
21. Berglund G. Can lower salt intake for everyone decrease the blood pressure problem? *Lakartidningen*. 1980;77(12):1091-2.
22. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *Bmj*. 1988;297(6644):319-28.
23. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine*. 1997;336(16):1117-24.
24. Bo S, Pisu E. Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes. *Current opinion in lipidology*. 2008;19(1):50-6.
25. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, Diabetes Mellitus, and Insulin Resistance: The Role of Intracellular Magnesium. *American Journal of Hypertension*. 1997;10(3):346-55.
26. Martin KJ, González EA, Slatopolsky E. Clinical Consequences and Management of Hypomagnesemia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(11):2291.
27. Donowitz M. Magnesium-induced diarrhea and new insights into the pathobiology of diarrhea. *The New England journal of medicine*. 1991;324(15):1059-60.
28. Nationalencyklopedin. Organiska föreningar. Malmö: Nationalencyklopedin; [cited 2019-04-25]. Available from: <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/organiska-föreningar>.
29. Ates M, Kizildag S, Yuksel O, Hosgorler F, Yuce Z, Guvendi G, et al. Dose-Dependent Absorption Profile of Different Magnesium Compounds. *Biological Trace Element Research*. 2019.
30. Nationalencyklopedin. Kelat. Malmö: Nationalencyklopedin; [cited 2019-04-04]. Available from: <http://www.ne.se.ezproxy.ub.gu.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/kelat>.
31. Farmaceutiska Specialiteter i Sverige. Magnesium EQL Pharma. Stockholm: Farmaceutiska Specialiteter i Sverige; [cited 2019-04-11]. Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20170809000076>.
32. Apotea AB. Magnesium 60 tabletter. Stockholm: Apotea AB; [cited 2019-04-04]. Available from: <https://www.apotea.se/mervital-magnesium-60-tabletter>.
33. Apotek Hjärtat Holding AB. Magnesium. Solna: Apotek Hjärtat Holding AB; [cited 2019-04-16]. Available from: <https://www.apotekhjartat.se/produkter/kost-halsa/vitaminer-mineraler/magnesium/>.
34. Kronans Droghandel Apotek AB. Vitaminer och mineraler. Stockholm: Kronans Droghandel Apotek AB; [cited 2019-05-09]. Available from: <https://www.kronansapotek.se/Kost-och-halsa/Vitaminer-och-mineraler/Magnesium/c/magnesium>.
35. Murata T, Dietrich HH, Horiuchi T, Hongo K, Dacey RG, Jr. Mechanisms of magnesium-induced vasodilation in cerebral penetrating arterioles. *Neuroscience research*. 2016;107:57-62.
36. PubMed.gov [Internet]. National Center for Biotechnology Information. [cited 2019-03-25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

37. Cochrane Library [Internet]. Cochrane. [cited 2019-03-25]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search?q=&t=1>.
38. Svensk MeSH [Internet]. Karolinska Institutet. [cited 2019-03-25]. Available from: <https://mesh.kib.ki.se>.
39. Rodríguez-Moran M, Simental-Mendia LE, Gamboa-Gomez CI, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation and metabolic syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Advances in chronic kidney disease*. 2018;25(3):261-6.
40. Cunha AR, D'El-Rei J, Medeiros F, Umbelino B, Oigman W, Touyz RM, et al. Oral magnesium supplementation improves endothelial function and attenuates subclinical atherosclerosis in thiazide-treated hypertensive women. *Journal of hypertension*. 2017;35(1):89-97.
41. Lima de Souza ESML, Cruz T, Rodrigues LE, Ladeia AM, Bomfim O, Olivieri L, et al. Magnesium replacement does not improve insulin resistance in patients with metabolic syndrome: a 12-week randomized double-blind study. *Journal of clinical medicine research*. 2014;6(6):456-62.
42. Rodríguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves the metabolic profile of metabolically obese, normal-weight individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Archives of medical research*. 2014;45(5):388-93.
43. Mooren FC, Krüger K, Völker K, Golf SW, Wadeuhl M, Kraus A. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects - a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011;13(3):281-4.
44. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. The effect of lowering blood pressure by magnesium supplementation in diabetic hypertensive adults with low serum magnesium levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of human hypertension*. 2009;23(4):245-51.
45. Sesso HD. Magnesium Supplementation and Blood Pressure Reduction. <https://clinicaltrials.gov/show/nct03688503>. 2018.
46. Hasan EK, Mshimesh BAR, Khazal FAK, Aziz LSA, Jasim SY, Jasim GA. Effects of magnesium L-lactate on metabolic syndrome features in a sample of Iraqi women. *International journal of pharmaceutical sciences review and research*. 2017;45(2):242-50.
47. Hennekens C. Trials of Hypertension Prevention (TOHP). <https://clinicaltrials.gov/show/nct00000528>. 1999.
48. Clarivate Analytics. EndNote, X9 [Referenshanteringsprogram]. Philadelphia: Clarivate Analytics. p. Available from: <https://endnote.com/downloads/>.
49. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier. 2014. In: *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten - En handbok* [Internet]. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, [cited 2019-03-29]. Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf.
50. Göteborgs Universitet. Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE. 2019. Göteborg: Göteborgs Universitet, [cited 2019-04-03].
51. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten - En handbok*. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2017 [cited 2019-03-29]. Available from:

- <https://www.sbu.se/contentassets/d12fd955318f4feab3709d7ebcc9a72b/sbushandbok.pdf>.
52. Farmaceutiska Specialiteter i Sverige. Magnesium Meda. Stockholm: Farmaceutiska Specialiteter i Sverige; [cited 2019-04-04]. Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19990128000090>.
 53. Banjanin N, Belojevic G. Changes of Blood Pressure and Hemodynamic Parameters after Oral Magnesium Supplementation in Patients with Essential Hypertension-An Intervention Study. *Nutrients*. 2018;10(5):581.
 54. Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Cook JV, Beyer FR, Ford GA, et al. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(3):Cd004640.
 55. Guerrero-Romero F, Jaquez-Chairez FO, Rodriguez-Moran M. Magnesium in metabolic syndrome: a review based on randomized, double-blind clinical trials. *Magnes Res*. 2016;29(4):146-53.
 56. Apotek Hjärtat Holding AB. Multivitamin. Solna: Apotek Hjärtat Holding AB; [cited 2019-04-17]. Available from: <https://www.apotekhjartat.se/produkter/kost-halsa/vitaminer-mineraler/multivitamin/>.
 57. Nationalencyklopedin. Magnesium. Malmö: Nationalencyklopedin; [cited 2019-04-04]. Available from: <https://www-ne-se.ezproxy.ub.gu.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/magnesium>.
 58. Nationalencyklopedin. Alkaliska jordartsmetaller. Malmö: Nationalencyklopedin; [cited 2019-04-26]. Available from: <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/alkaliska-jordartsmetaller>.
 59. 1177 Vårdguiden. Vad kostar läkemedel på recept? Stockholm: 1177 Vårdguiden; [cited 2019-04-09]. Available from: <https://www.1177.se/Skane/behandling--hjalpmedel/behandling-med-lakemedel/att-fa-recept-och-att-kopa-lakemedel/vad-kostar-lakemedel-pa-recept/>.
 60. Justitiedepartementet och Utrikesdepartementet. FN:s konventioner om mänskliga rättigheter. Stockholm: Justitiedepartementet och Utrikesdepartementet; 2006 [cited 2019-04-26]. Available from: http://www.manskligarattigheter.se/dm3/file_archive/060621/9649d2011fd4f5bb858acfl419189c67/konventionstexter_pdfversion.pdf.
 61. Patientlag (SFS 2014:821) Stockholm: Socialdepartementet [
 62. Patientsäkerhetslag (SFS 2010:659) Stockholm: Socialdepartementet; [
 63. Statistiska centralbyrån. Livslängden i Sverige 2011–2015: Livslängdstabeller för riket och länen. Stockholm: Statistiska centralbyrån; 2016:4 [cited 2019-04-08]. Available from: https://www.scb.se/Statistik/_Publikationer/BE0701_2016A01R_BR_BE51BR1604.pdf.
 64. Livsmedelsverket. Kosttillskott. Uppsala: Livsmedelsverket; [cited 2019-04-12]. Available from: <https://kontrollwiki.livsmedelsverket.se/artikel/78/kosttillskott>.
 65. Läkemedelsverket. Så godkänns ett läkemedel. Uppsala: Läkemedelsverket; [cited 2019-04-11]. Available from: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Allmanhet/Vad-ar-ett-lakemedel/Sa-godkanns-ett-lakemedel/>.
 66. Kliniska Studier Sverige. Det svenska sjukvårdssystemet. Göteborg: Vetenskapsrådet; [cited 2019-04-11]. Available from: <https://www.kliniskastudier.se/forskningslandet-sverige/det-svenska-sjukvardssystemet.html#>.
 67. Läkemedelsverket. Läkemedelsverkets syn på användning av läkemedel utanför det regulatoriska godkännandet. Uppsala: Läkemedelsverket; [cited 2019-04-11]. Available from: <https://lakemedelsverket.se/upload/om->

lakemedelsverket/LV%20kommenterar/Lakemedelsverkets-syn-pa-anvandning-av-lakemedel-utanfor-det-regulatoriska-godkannandet-2016-11-07.pdf.